

La salute digitale in Italia

Oltre ChatGPT: il futuro di tecnologie e servizi di intelligenza artificiale in medicina

20 Settembre 2023 - Farindustria, Sala Recordati, Via del Nazareno, 12, Roma. Ore 11:00-13:00

AI e Big Data per diagnostica e nuove terapie

Annalisa Capuano

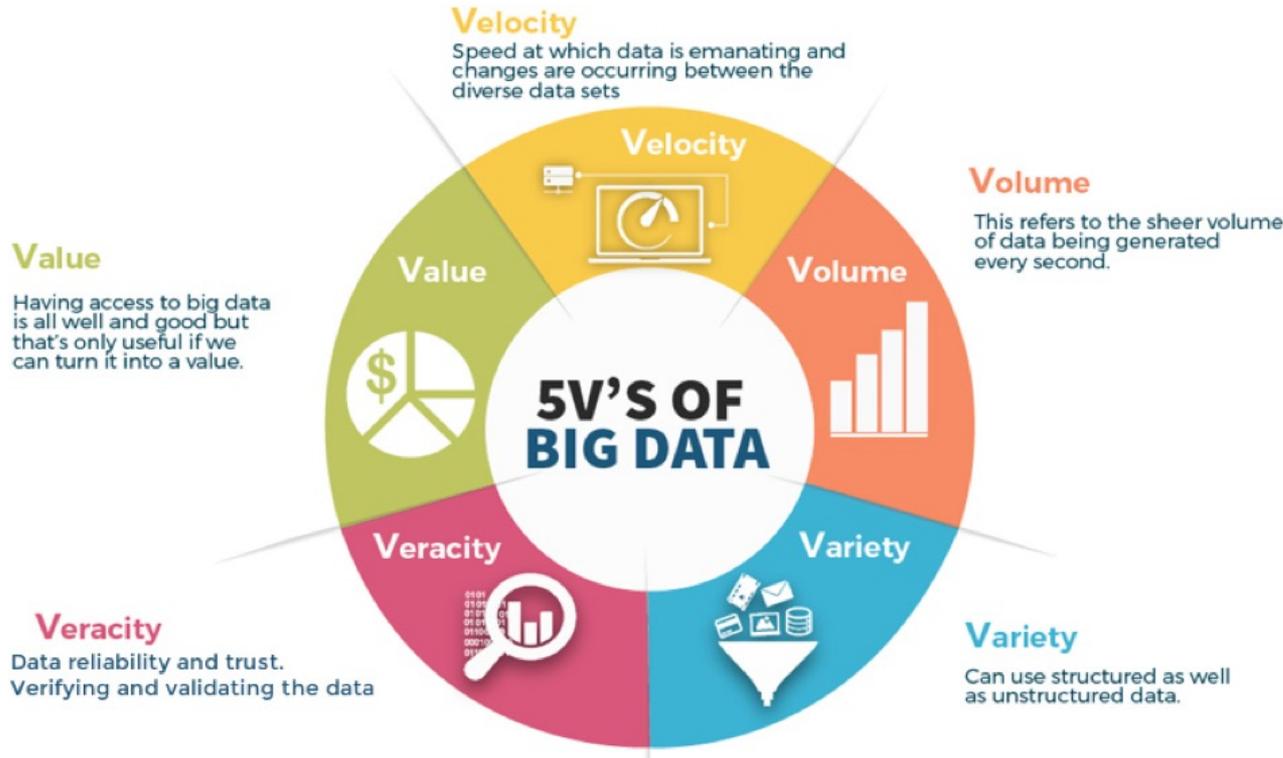
Professore Ordinario di Farmacologia

Università degli studi della Campania «Luigi Vanvitelli»



Big Data e Artificial Intelligence (I)

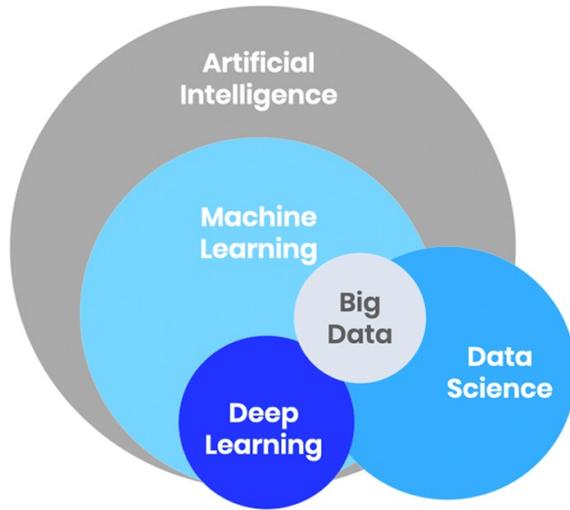
Quando parliamo di **Big Data** intendiamo quella **tecnologia di aggregazione ed elaborazione di una quantità infinita di dati, provenienti da altrettante infinite fonti**. La complessità data dalle dimensioni di queste informazioni rende **impossibile il loro calcolo con le tecniche di elaborazione tradizionali**.



Le **principali caratteristiche (5V)** che i big data devono avere sono:

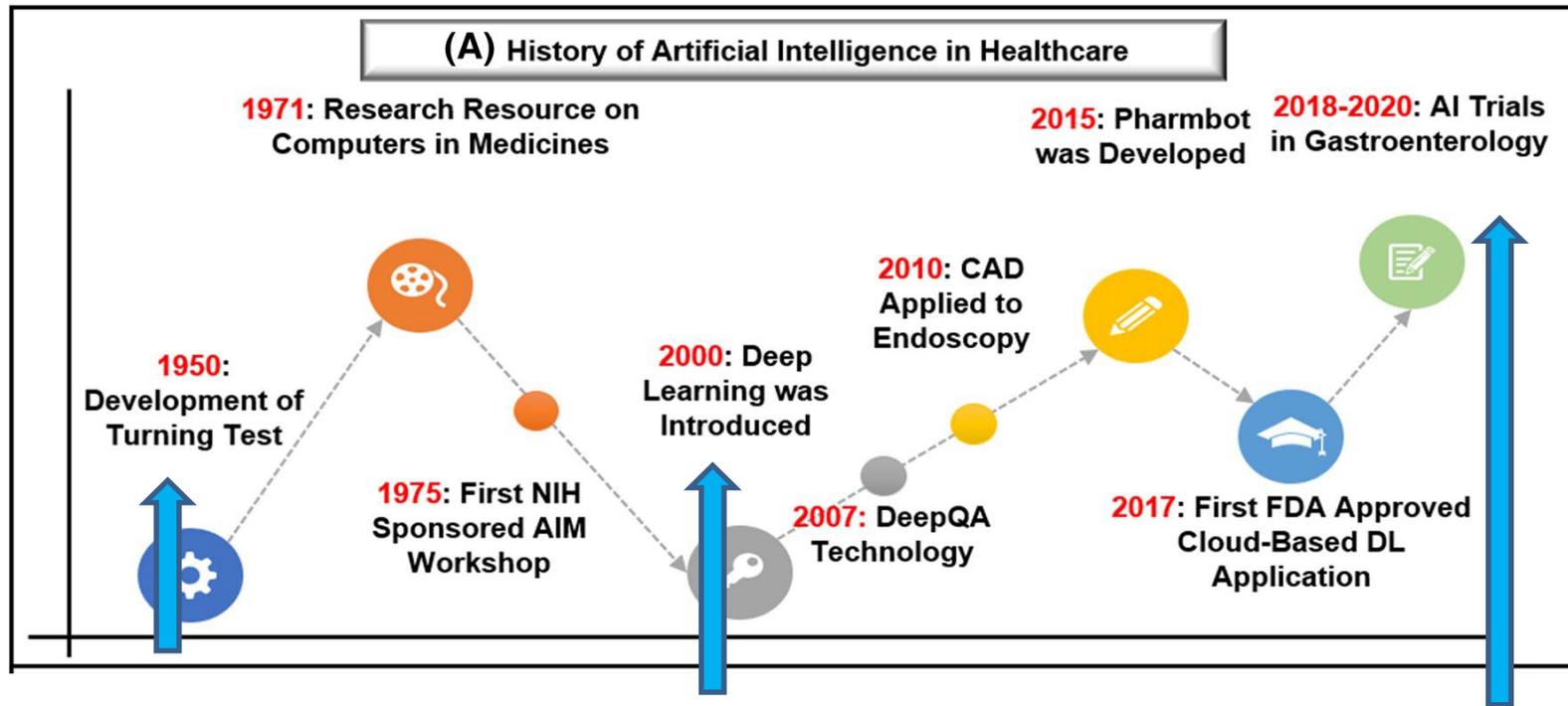
- **Volume** (quantità del dato)
- **Variety** (eterogeneità/ diversità del dato)
- **Velocity** (velocità con cui i dati si rendono disponibili)
- **Value** (anche definiti con il nuovo oro, come inestimabile di valore)
- **Veracity** (affidabilità)

Big Data e Artificial Intelligence (II)



- Se i Big Data rappresentano l'aggregazione di un enorme quantità di dati a disposizione, il **Machine Learning** descrive le modalità tramite cui questi dati possono essere analizzati e utilizzati. Possiamo affermare che il Machine learning è una sorta di **sottoinsieme dell'intelligenza artificiale**, ossia quella **tecnologia** che permette a **dispositivi e macchine di "apprendere" in totale autonomia**.
- Grazie al Machine Learning i dispositivi diventano realmente Smart, imparando nozioni nuove, e da queste riescono a comprendere **comportamenti**, scenari di utilizzo, abitudini degli utenti etc. Le macchine possono realmente sviluppare una propria intelligenza grazie all'uso di **complessi algoritmi che apprendono autonomamente, e per farlo si "nutrono" di Big Data**

Storia dell'intelligenza artificiale in medicina



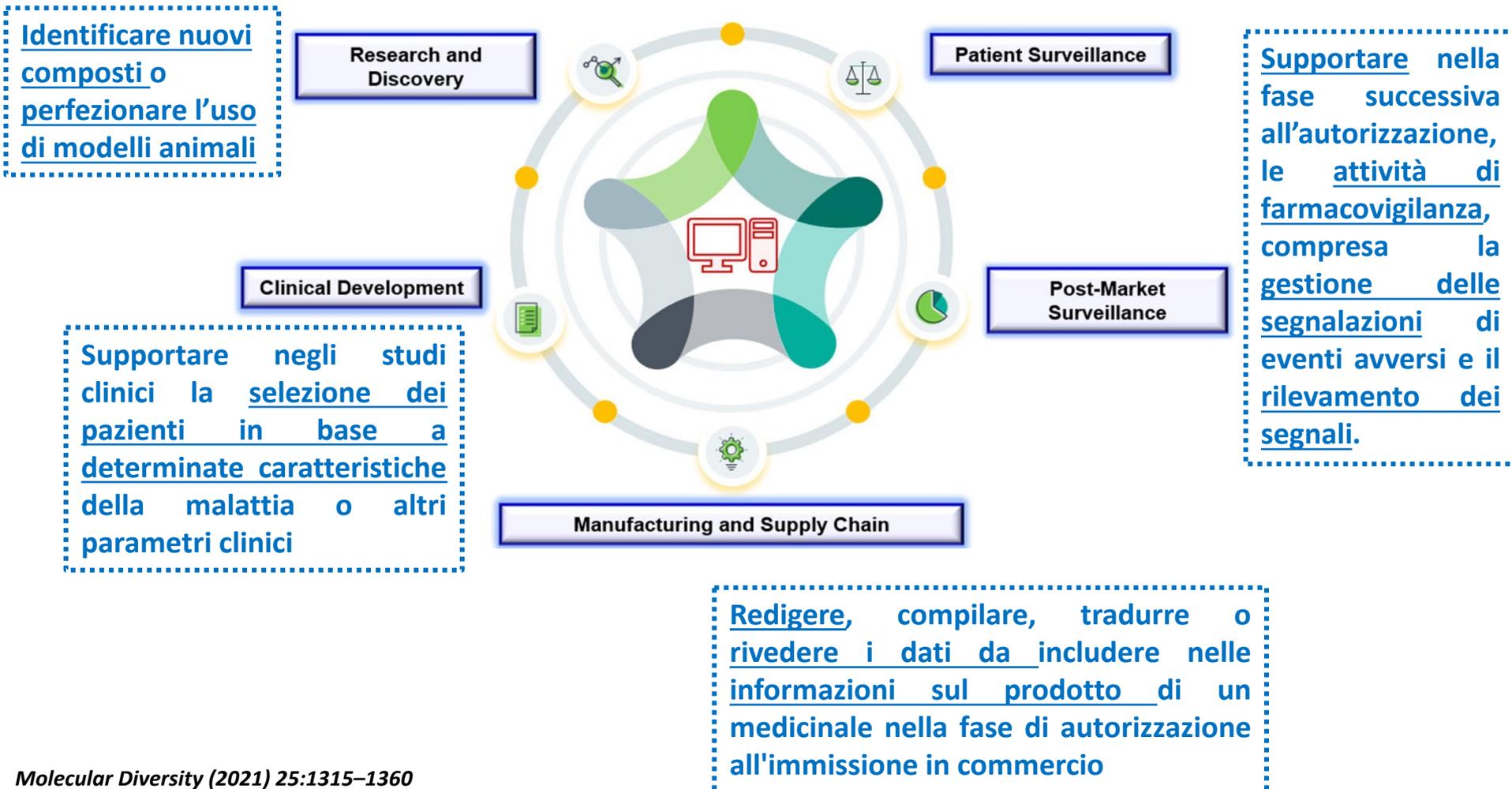
Il test di Turing è un criterio per determinare se una macchina sia in grado di esibire un comportamento intelligente. Ideato da Alan Turing e apparso nel 1950 sulla rivista Mind.

Nel 2000 nasce il *deep learning*, il ramo più avanzato del Machine Learning, una tecnica di apprendimento in cui si espongono reti neurali artificiali a vaste quantità di dati, in modo che possano imparare a svolgere compiti. In medicina il DL si utilizza per la segmentazione di strutture anatomiche, identificazione di biomarcatori, previsione di specifiche patologie.

A partire dal 2018 gli esami endoscopici vengono potenziati dall'AI che consente di segnalare la presenza di tumori o lesioni vascolari che, altrimenti, anche operatori esperti potrebbero non riuscire a visualizzare per diversi motivi. L'introduzione dell'AI gioca, pertanto, un ruolo nello screening e nell'individuazione delle lesioni precoci che conducono al cancro del colon.

Utilizzi dell'intelligenza artificiale in medicina

Gli strumenti di IA hanno il potenziale per supportare efficacemente l'acquisizione, l'analisi e l'interpretazione dei dati durante l'intero ciclo di vita del medicinale



Big data e AI nella fase di drug discovery

- Già **a partire dagli anni '90** – grazie ai grandi progressi della chimica combinatoriale – nascono le **primissime fonti di big data, grandi librerie chimiche** che divengono la **principale fonte di drug discovery**.
- Di pari passo, si sviluppano le **prime tecniche di data mining**, le cosiddette **tecniche di screening ad alto rendimento (HTS)**, un processo che **sottopone a screening migliaia o milioni di composti** utilizzando un protocollo rapido e standardizzato.
- Negli **ultimi dieci anni** sono stati avviati ulteriori **progetti di condivisione di big data**



- **PubChem**, un archivio **pubblico di sostanze chimiche e delle loro proprietà biologiche**, oggi contenente circa 97,3 milioni di composti e 1,1 milioni di test biologici (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)



- **ChEMBL**, un **database contenente dati farmacologici e tossicologici** di numerosi **composti**, attualmente contenente dati relativi ad oltre 2,2 milioni di composti (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)



- **DrugBank** (<https://www.drugbank.ca>), un **database contenente informazioni relative a meccanismi di azione, interazioni e target**, contenente dati relativi a 12.110 farmaci, di cui 2.553 farmaci di sintesi, 1.280 biotecnologici, 130 nutraceutici e oltre 5.842 farmaci in sperimentazione.



- **DrugMatrix** (<https://ntp.niehs.nih.gov/results/drugmatrix/index.html>), **database contenente dati tossico-genomici** provenienti da tessuti di ratti a cui sono stati somministrati oltre 600 farmaci, principalmente mirati a diversi organi principali.



- **Binding Database** (BindingDB), una risorsa pubblica di **dati di legame farmaco/bersaglio**, attualmente contenente dati relativi a oltre 1,5 milioni di coppie farmaco/bersaglio (<https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>).



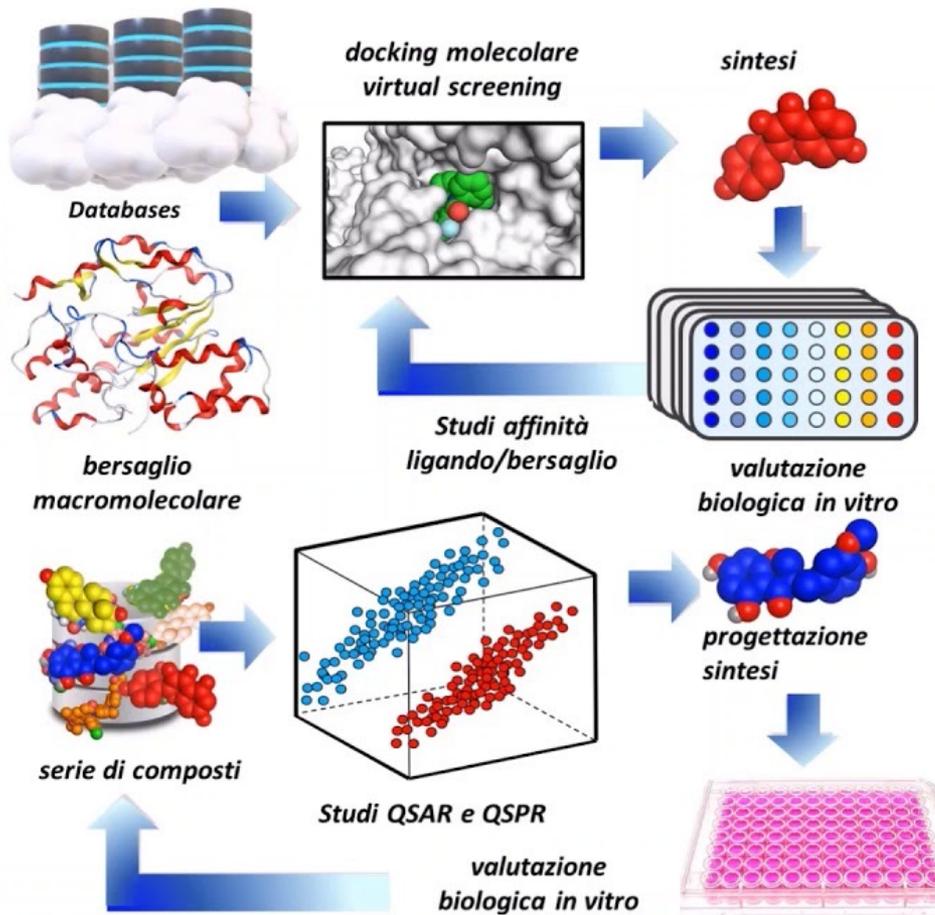
Computational aided drug design (CADD)

D'altro canto, la ricerca e lo sviluppo dei farmaci è diventato un processo sempre più lungo, complesso, costoso e ad alto rischio. Per questo motivo la **Computer-Aided Drug Discovery (Cadd)**, e cioè il ricorso a **metodi computazionali** per **l'identificazione e la progettazione di nuovi farmaci**, è sempre più utilizzato nell'industria farmaceutica.

La tecnologia Cadd consente, infatti, di ottimizzare sia la fase di passaggio dal composto capostipite ai composti guida (cosiddetti hit to lead), sia la fase di ottimizzazione dei composti guida (cosiddetti lead optimization) così da potere:

- ampliare la gamma di composti chimici che possono essere esaminati in modo "virtuale"
- ridurre il tempo necessario a testare un gran numero di molecole ed il numero di composti ottimizzati che devono essere sintetizzati e testati in vitro.

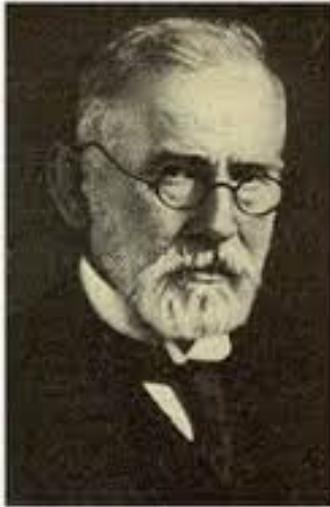
Metodi computazionali per lo sviluppo di nuovi farmaci: il docking molecolare



Tecnica computazionale che permette lo studio dell'interazione tra due molecole. Viene utilizzata, in particolare, per studiare l'interazione delle proteine con altre molecole di interesse biomedico quali acidi nucleici, farmaci, e altre proteine. **Docking** significa letteralmente attracco, ormeggio; questo termine attribuito alle molecole indica, dunque, il modo in cui esse si agganciano l'una all'altra.

È, dunque, una **tecnologia utilizzata per la previsione del legame farmaco-recettore**. Esistono **diversi tipi di studi di docking** che differiscono perlopiù dalle conoscenze a nostra disposizione.

1. Il **virtual screening** si basa sullo **studio dei modelli tridimensionali** e crea un **test di affinità tra il ligando ed il recettore**. In pratica ogni ligando interagisce virtualmente con il recettore, dopodichè, in base ai parametri geometrici ed elettrostatici, il computer assegna un “punteggio” all’interazione tra le due molecole.
2. **Nel caso la struttura chimica del recettore non fosse nota**, ma si conosca invece la sua geometria tridimensionale, **si sovrappongono una serie di ligandi con attività nota sul recettore in questione**. I **risultati vengono confrontati sulla base della relazione quantitativa struttura-attività (QSAR)**, che confronta le proprietà strutturali con quelle chimiche in modo da assegnare ad un dato sito di legame anche un’attività biochimica definita. Si predice la funzione basandosi sulla ricerca del ligando, di cui conosciamo la struttura chimica e l’attività biologica, complementare al sito di legame.
3. **Quando al contrario si è a conoscenza della struttura amminoacidica di un recettore**, ma non si conosce niente sulla sua struttura tridimensionale, si fa ricorso ai **modelli di omologia**, cercando di prevedere la struttura tridimensionale partendo dal fatto che determinate sequenze, per esempio di amminoacidi, assumono quasi sempre una stessa disposizione spaziale.



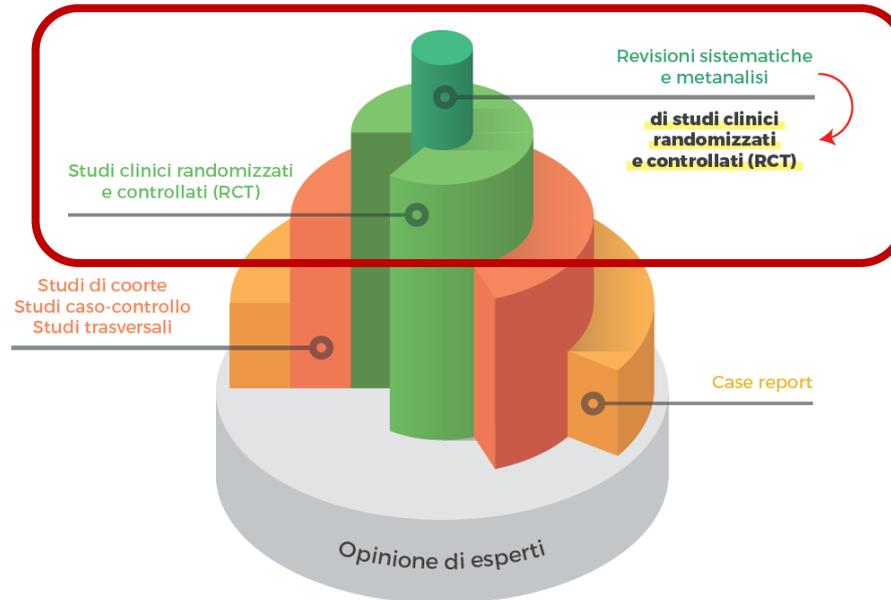
P. Ehrlich
(1854–1915)

“Corpora non agunt nisi fixata”
(a drug will not work unless it is bound).

Se con l'uso dei metodi computazionali viene individuata l'affinità di legame tra il ligando e il suo recettore, quale metodica conferma l'efficacia del nuovo farmaco identificato?



Piramide dell'evidenza scientifica nel trattamento terapeutico



Ruolo dell'IA nel Drug repositioning

- Un **ulteriore uso della tecnologia informatica in campo farmaceutico** riguarda il **reindirizzamento di vecchi farmaci**.
- **L'algoritmo cerca nelle varie librerie digitali delle similarità strutturali di un dato farmaco appartenente ad una data categoria**
- Sebbene in linea teorica composti simili esercitino perturbazioni simili nei sistemi biologici, una **gestione razionale del riposizionamento di composti già noti richiede una conoscenza approfondita dei network intra ed extra cellulari**, quali i network di regolazione genica, metabolici, cascate del segnale, interazioni proteina-proteina, interazioni farmaco-bersaglio, farmaco-farmaco, farmaco-malattia, farmaco-bersagli non desiderati e network biochimici malattia-malattia.
- Tramite l'applicazione dell'IA è stato, ad esempio, possibile ipotizzare che molecole già note per altre indicazioni come **l'alendronato, il telmisartan e la clorpropamide** avessero la **capacità di inibire le ciclossigenasi**, ipotesi successivamente **confermata sperimentalmente** confermando l'effetto antinfiammatorio delle molecole.

Conferme sperimentali di questo tipo consentono a molecole su cui sono state investite risorse ingenti e di cui si conoscono i **dati preliminari di safety ed efficacy** di essere studiate e modificate per verificarne l'efficacia su altri target, **accelerando ed ottimizzando quindi il processo di selezione di nuovi composti.**

Sistemi di ML hanno dimostrato di poter rivalutare e suggerire una nuova sperimentazione in altre indicazioni in composti la cui sperimentazione clinica è stata interrotta. Uno di questi composti è il **bavisant**, inibitore dei recettori istaminergici H3 inizialmente **in sviluppo in fase II per lo studio del disturbo da deficit di attenzione e iperattività**, la cui **sperimentazione è stata ampliata** per il trattamento dei pazienti con **malattia di Parkinson e eccessiva sonnolenza diurna**

Premium Insights | September 11, 2023

Bavisant dihydrochloride by BenevolentAI for Hypersomnia: Likelihood of Approval

Brought to you by  GlobalData.

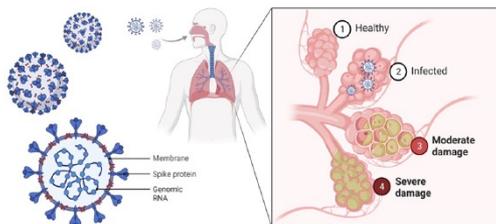
Hypersomnia

Bavisant dihydrochloride

BenevolentAI

Study	ML Models	Dataset	Targets	Drugs	Ref.	
1	AI approach fighting COVID-19 with repurposing drugs	Deep neural network	Drugs with known profiles	FIP and Covid-19	13/80 Drugs showed in-vitro activity 8 Drugs	[80]
2	Deep Learning based prediction of Commercially available drugs	Deep learning-based, Molecule Transformer-Drug Target Interaction (MT-DTI)	SMILES and DTIs	Covid-19 associated 3CLpro, RdRp, helicase, 3'-to-5' exonuclease, endoRNase, and 2'-O-ribose methyltransferase	–	[70]
3	machine learning and mechanistic models of signal transduction circuits related to SARS-CoV-2 infection	mechanistic model	Drug targets, pathway genes, Gene expression	Covid-19 related signaling pathways and transduction circuits	–	[81]
4	Open Data to Discover Therapeutics for COVID-19 Using Deep Learning	Deep learning-based knowledge graph	Knowledge graph of 15 million edges across 39 types of relationships	Covid-19	41 Drugs	[72]
5	Repositioning of 8565 Existing Drugs for COVID-19	2-D fingerprint, GBDT model, Recurrent Neural Network (RNN)	Largest available experimental data set for SARS-CoV-2 or SARS-CoV 3CL (main) protease inhibitors	Covid-19 associated 3CLpro	40 Drugs	[82]
6	Large scale virtual screening of ligand using DNN	Deep neural network enabled ChemAI	220 M data points across 3.6 M molecules from three public drug-discovery databases	Covid-19 related 3CLpro, PLP	20 Drugs	[83]
7	Deep learning enabled docking to rapidly identify the potential Covid-19 inhibitors	Deep learning-based Docking Platform	Purchasable compounds obtained from databases. (1.3 billion compounds from Zinc)	Covid-19 associated Mpro	1000 Drugs	[78]
8	Prediction of potential commercially inhibitors against SARS-CoV-2 by multi-task deep model	Multi-task deep learning model for classification and regression	Covid-19 related viral protein dataset	Covid-19 related 3CLpro	10 Drugs	[84]
9	DeepPurpose: a deep learning library for drug-target interaction prediction	Convolutional neural network (CNN), Deep purpose	DTIs	Covid-19 related 3CLpro	13 Drugs	[85]
10	Screening of Therapeutic Agents for COVID-19 Using Machine Learning and Ensemble Docking Studies	Random forest (RF) regression algorithm, ensemble docking	DTIs	S, S-ACE2 complex	187 Drugs	[86]
11	SARS-CoV-2 using ML from a > 10 million chemical space	Support vector machine (SVM), Random Forest (RF)	assay data of 65 Covid-19 host targets and purchasable 14 million chemicals	Covid-19 host targets	58 Drugs	[87]

(a) SARS-CoV-2 Progression



SARS-CoV-2

(b) Drug Repurposing in Covid-19



List of repurposed drugs in clinical trials for Covid-19.

	DrugBank ID	Drug Name	Original indication	Trial Phase – Covid-19
1	DB00877	Sirolimus	Immunosuppressant	II
2	DB00608	Chloroquine	Antimalarial drugs	II and III
3	DB01234	Dexamethasone	Inflammatory conditions	IV
4	DB12610	Ebselen	Type 1 and 2 diabetes condition	II
5	DB13132	Artemisinin	antimalarial drug	II
6	DB01054	Nitrendipine	hypertension	IV

Farmaci ripositionati in periodo COVID grazie al Machine Learning

Ruolo dell'IA per la creazione di nuove Car-T

Le terapie geniche CAR-T

Le “CAR-T” (acronimo dall'inglese “Chimeric Antigen Receptor T cell therapies” ovvero “Terapie a base di cellule T esprimenti un Recettore Chimerico per antigene”) sono nuove terapie personalizzate contro il cancro che agiscono direttamente sul sistema immunitario del paziente per renderlo in grado di riconoscere e distruggere le cellule tumorali (immunoterapie).

Le CAR-T rientrano tra le cosiddette terapie avanzate, frutto dei progressi scientifici nel campo della biotecnologia cellulare e molecolare. Sono, più nello specifico, terapie geniche, poichè agiscono attraverso l'inserzione di materiale genetico all'interno delle cellule dell'organismo umano.

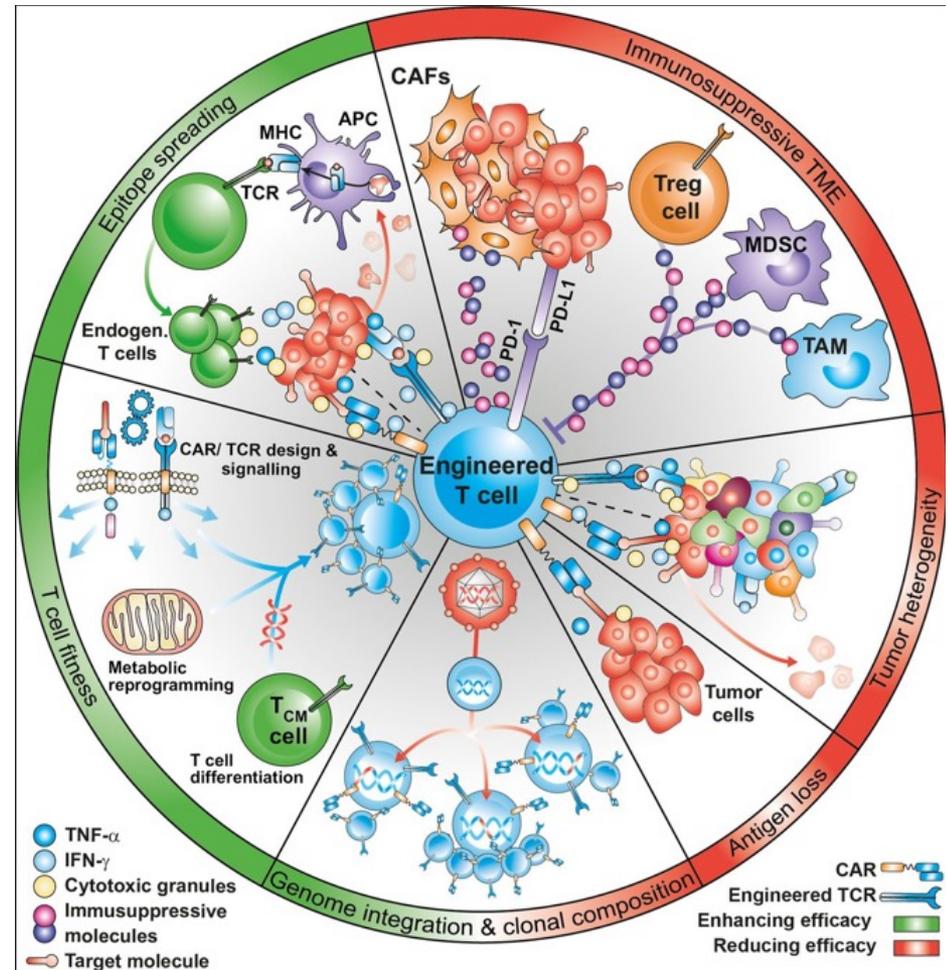
Le CAR-T utilizzano specifiche cellule immunitarie (i linfociti T), che vengono estratte da un campione di sangue del paziente, modificate geneticamente e coltivate in laboratorio (“ingegnerizzate”) per essere poi re-infuse nel paziente per attivare la risposta del sistema immunitario contro la malattia. Si distinguono, quindi, da altre terapie immunitarie note come “inibitori dei checkpoint immunologici” (come ad esempio gli anticorpi monoclonali), che mirano a togliere il freno alla risposta immunitaria, orientandola contro il cancro.

CAR T-cells in solid tumor: which challenges?

Several clinical trials have shown that CAR-T therapy in solid tumors remains unsatisfactory.

The main reasons may be related:

1. difficulties of defining tumor specific targets
2. Tumor antigen heterogeneity
3. Stromal impediment
4. the limited CAR-T cells trafficking to the tumor site
5. immunosuppressive microenvironment of solid tumor



CAR-T: dall'intelligenza artificiale nuovi prototipi contro i tumori solidi

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

CANCER

SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma

Joseph H. Choe^{1†}, Payal B. Watchmaker^{2†}, Milos S. Simic^{1†}, Ryan D. Gilbert², Aileen W. Li¹,

Copyright © 2021
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH ARTICLE

CANCER

SynNotch CAR circuits enhance solid tumor recognition and promote persistent antitumor activity in mouse models

Axel Hyrenius-Wittsten^{1,2}, Yang Su³, Minhee Park^{1†‡}, Julie M. Garcia¹, Josef Alavi¹,
Nathaniel Perry¹, Garrett Montgomery¹, Bin Liu^{2,3,4*}, Kole T. Roybal^{1,2,4,5,6,7*}

Copyright © 2021
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

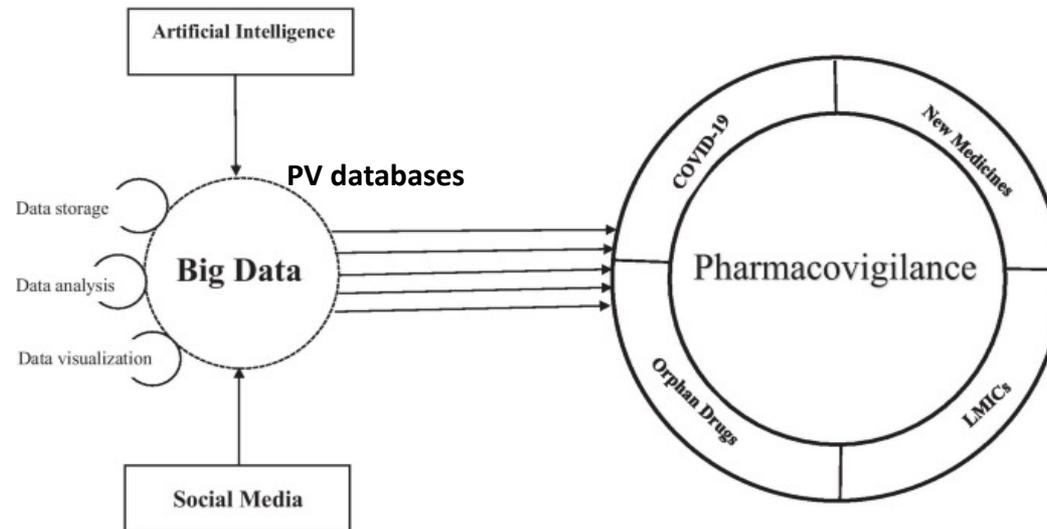
CAR-T nel glioblastoma

- Per entrambi gli studi è stata ideata una soluzione per combinare più antigeni con **SynNotch**, un **rivelatore molecolare ingegnerizzato per riconoscere diversi antigeni e attivare così il CAR contro di essi**. Il sistema synNotch-CAR è composto da synNotch che **riconosce gli antigeni nella cosiddetta fase “prime”, innescando un meccanismo che attiva il CAR per la fase “kill”**.
- La **fase di priming è eseguita con EGFRvIII**, un antigene specificamente associato al glioblastoma o con MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein), associato all'integrità della mielina. Questi antigeni servono a far comprendere alle CAR-T di trovarsi a contatto con le cellule di glioblastoma. **Una volta che ciò accade, il riconoscimento di una seconda batteria di antigeni**, quali EphA2 e IL13R-alpha 2, **anch'essi presenti sulla superficie delle cellule di glioblastoma** (come pure in altri tessuti dell'organismo, fra cui fegato, reni, esofago e organi genitali), **attiva in maniera specifica le CAR-T**.
- Così facendo si realizza **un'eliminazione delle cellule tumorali completa e selettiva** (l'azione delle cellule CAR-T non si concentra sulle cellule sane)

CAR-T nel mesotelioma e cancro ovarico

- Anche il secondo gruppo di ricercatori ha osservato come gli antigeni usati per la costruzione di CAR-T contro alcuni tumori solidi siano spesso ugualmente diffusi nei tessuti sani e non sempre correlati al tumore.
- Ricorrendo a **sistemi di calcolo computazionale** gli studiosi californiani hanno cercato nei database e **posto a confronto una serie di molecole potenzialmente utili**, identificando la **fosfatasi alcalina placentare di tipo 2 (ALPPL2)**, **comune al mesotelioma e ad altri tumori, fra cui quello ovarico**, ma non riscontrabile nei tessuti sani.
- Su questa hanno tarato il loro **circuito synNotch**, mettendo a punto delle CAR-T in grado di attaccare e uccidere in maniera mirata le cellule di mesotelioma e quelle di cancro ovarico.

Big data e AI per la farmacovigilanza



Gli algoritmi di intelligenza artificiale (AI) possono estrarre, elaborare e analizzare dati relativi a eventi avversi da numerosi fonti di big data:

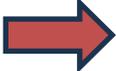
- ❖ Letteratura scientifica
- ❖ Messaggi postati sui social media
- ❖ Database di FV

Ad esempio, l'applicazione dell'AI sui messaggi di testo dei social media prevede l'impiego di **tecniche di text mining**, che si articolano nei seguenti step:

1. **Tokenization**, ovvero la separazione del testo in piccole unità, ovvero in parole
2. **stop word removal**, ovvero la rimozione di parole senza significato
3. **data mining algorithms**, ovvero applicazione di algoritmi di data mining che processano e analizzano le singole parole per identificare eventuali ADR

I risultati di una recente revisione sistematica di 4 database dimostrano che, ad oggi, sono stati condotti numerosi studi mirati all'identificazione di ADR tramite screening di messaggi di testo postati sui social media (Twitter).

Table 1. Summary of characteristics of publications included in the analysis.

Authors	Data Source	Sample Size	Horizon of Data Collection	Software Used	Techniques and Classifiers Used	Outcome	Result	Description of Result
	Social media	Twitter.com: 1642 tweets	3 years	Toolkit for Multivariate Analysis	Artificial Neural Networks (ANN), Boosted Decision Trees with AdaBoost (BDT), Boosted Decision Trees with Bagging (BDTG), Sentiment Analysis, Support Vector Machines (SVM)	Reported ADRs for HIV treatment	Positive	Reported adverse effects are consistent with well-recognized toxicities.
[32]	Forums	DepressionForums.org: 7726 posts	10 years	General Architecture for Text Engineering (GATE), NLTK Toolkit within MATLAB, RapidMiner	Hyperlink-Induced Topic Search (HITS), k-Means Clustering, Network Analysis, Term-Frequency-Inverse Document Frequency (TF-IDF)	User sentiment on depression drugs	Positive	Natural language processing is suitable to extract information on ADRs concerning depression.
[66]	Social media	Twitter.com: 2,102,176,189 tweets	1 year	Apache Lucene	MetaMap, Support Vector Machines (SVM)	Reported ADRs for cancer	Neutral	Classification models had limited performance. Adverse events related to cancer drugs can potentially be extracted from tweets.
[33]	Social media	Twitter.com: 6528 tweets	Unknown	GENIA tagger, Hunspell, Snowball stemmer, Stanford Topic Modelling Toolbox, Twokenizer	Backward/Forward Sequential Feature Selection (BSFS/FSFS) Algorithm, k-Means Clustering, Sentiment Analysis, Support Vector Machines (SVM)	Reported ADRs	Positive	ADRs were identified reasonably well.
[34]	Social media	Twitter.com: 32,670 tweets	Unknown	Hunspell, Twitter tokenizer	Term Frequency-Inverse Document Frequency (TF-IDF)	Reported ADRs	Neutral	ADRs were not identified very well.
	Social media	Twitter.com: 10,822 tweets	Unknown	Unknown	Naive Bayes (NB), Natural Language Processing (NLP), Support Vector Machines (SVM)	Reported ADRs	Positive	ADRs were identified well.
[35]	Drug reviews	Drugs.com, Drugslib.com: 218,614 reviews	Unknown	BeautifulSoup	Logistic Regression, Sentiment Analysis	Patient satisfaction with drugs, Reported ADRs, Reported effectiveness of drugs	Positive	Classification results were very good.
	Social media	Twitter.com: 172,800 tweets	1 year	Twitter4J	Decision Trees, Medical Profile Graph, Natural Language Processing (NLP)	Reported ADRs	Positive	Building a medical profile of users enables the accurate detection of adverse events.
	Social media	Twitter.com: 1245 tweets	Unknown	CRF++ Toolkit, GENIA tagger, Hunspell, Twitter REST API, Twokenizer	Natural Language Processing (NLP)	Reported ADRs	Positive	ADRs were identified reasonably well.



Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI) in the medicinal product lifecycle

Draft

L'EMA ha recentemente pubblicato una bozza di documento di riflessione che delinea il pensiero attuale sull'uso dell'intelligenza artificiale (AI) per sostenere lo sviluppo, la regolamentazione e l'uso sicuri ed efficaci di medicinali per uso umano e veterinario. Questo documento, che è ora aperto alla consultazione pubblica, riflette sui principi rilevanti per l'applicazione dell'intelligenza artificiale e dell'apprendimento automatico (Machine Learning, ML) in qualsiasi fase del ciclo di vita di un medicinale, dalla scoperta del farmaco al post marketing.

In conclusione, **l'intelligenza artificiale ha la capacità di intervenire potenziando la capacità di identificare nuovi *target* potenziali, scoprire nuove molecole, predire il funzionamento dei composti e la tossicità, creare un utilizzo personalizzato dei composti sulla base di marcatori genici.**

Se nel prossimo futuro, come atteso, la tecnologia dell'intelligenza artificiale saprà convogliare l'analisi automatizzata ed integrata di tutti i dati necessari allo sviluppo di un farmaco (docking molecolare, simulazioni di chemioformatica, bioinformatica, dati di -omica) è plausibile che **si potrà assistere ad una vera rivoluzione di come la ricerca mette a disposizione nuovi composti per affrontare i bisogni di salute della popolazione mondiale.**

Tuttavia, prima che qualsiasi tecnologia di IA possa dominare i processi di scoperta e sviluppo del farmaco, esistono diverse **criticità da affrontare**:

- la **disponibilità di grandi quantità di dati affidabili** utili al *training* della macchina sul quale si basa la *performance* della mansione che viene poi richiesta alla stessa
- la piena **conoscenza dei meccanismi di *deep learning***
- la **mancaza di linea guida e protocolli condivisi** sulle modalità di training e correzioni della macchina necessari a questo scopo durante il processo stesso.

Grazie per l'attenzione

annalisa.capuano@unicampania.it